

Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica



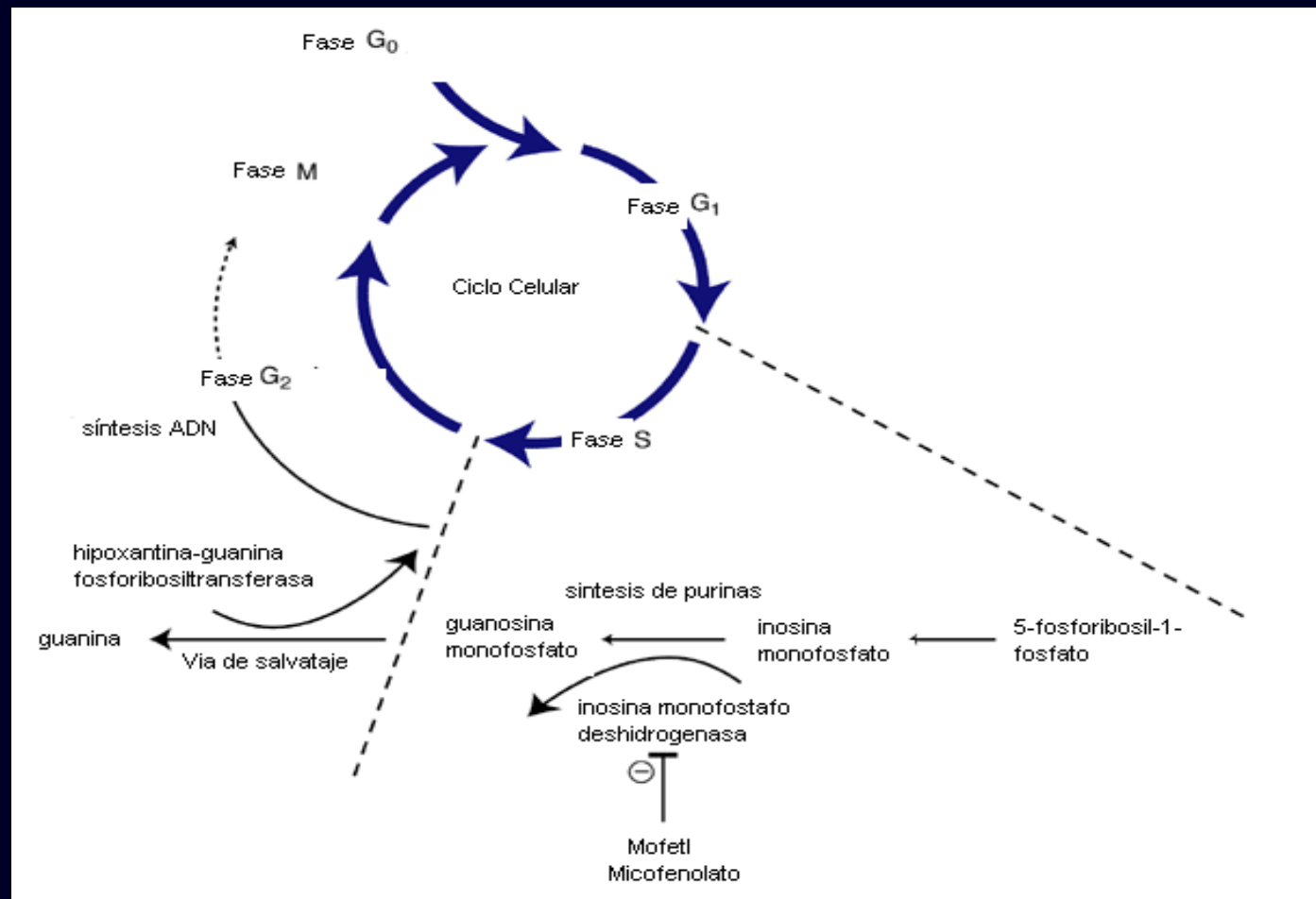
Actividad 10

Monitorización del ácido micofenólico (MPA)

Generalidades

- Agente antiproliferativo, que actúa a nivel del ciclo celular inhibiendo de forma reversible la enzima inosin monofosfato deshidrogenada (IMPDH), bloqueando la síntesis de novo de las purinas, produciéndose así la inhibición de linfocitos T y B.

Mecanismo de acción



Presentaciones

- Micofenolato de mofetilo (MMF): es un profármaco cuya absorción es rápida y completa y es hidrolizado por esterasas intestinales dando lugar al MPA
- Micofenolato sódico (MPS-EC): es una formulación con la sal sódica del MPA con recubrimiento entérico.

720 mg de micofenolato de sodio (Myfortic®) corresponde a 1 g de micofenolato de mofetilo (Cellcept®) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA).

-
- Uso aumentado en los últimos años
 - Se combina con un CNI y corticoide en la profilaxis del TSO
 - Farmacocinética compleja, errática con gran variabilidad inter e intraindividual

Farmacocinetica del MPA

Absorción

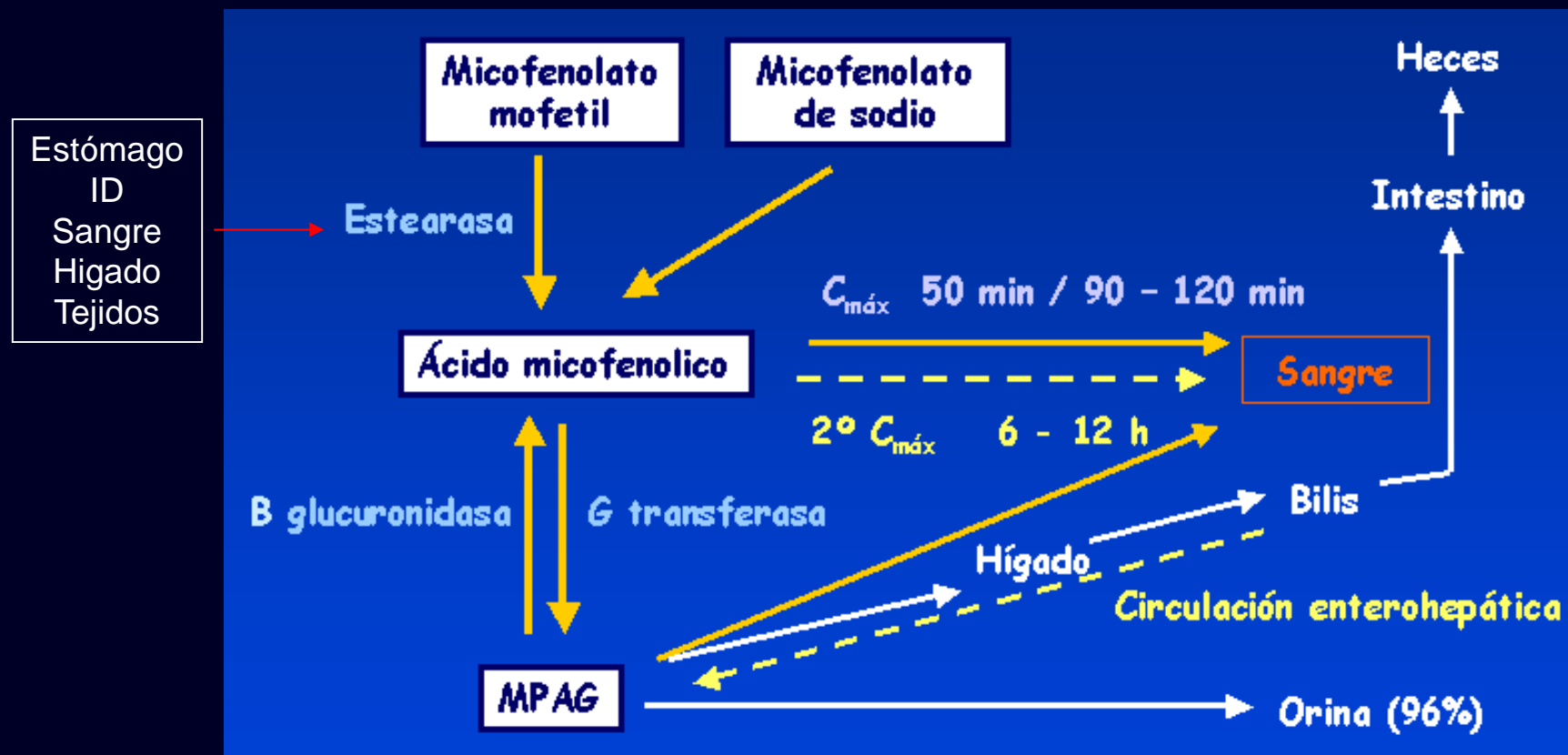
- Biodisponibilidad: ver tabla
- La presencia de alimentos no afecta la biodisponibilidad del MPA (AUC-MPA), aunque se prolonga el tiempo para alcanzar la concentración máxima (C_{max}) que sí sufre una disminución del 35%.

	Biodisponibilidad	t_{max} (h)	T_{1/2} (h)
Micofenolato de mofetilo	94 %	1	18
Micofenolato de sodio	72 %	1,5 - 3	8 -16

Distribución

- Compartimento plasmático (99,9%)
- Vd: 3,6 l/kg
- Unión a PP: MPA 97% y MPAG 82%
 - Hipoalbuminemia: ↑ Fracción libre MPA
 - ↑ efecto y efectos adversos
 - ↑ aclaramiento
 - Uremia
 - Desplazamiento unión a PP por el MPAG

Metabolismo



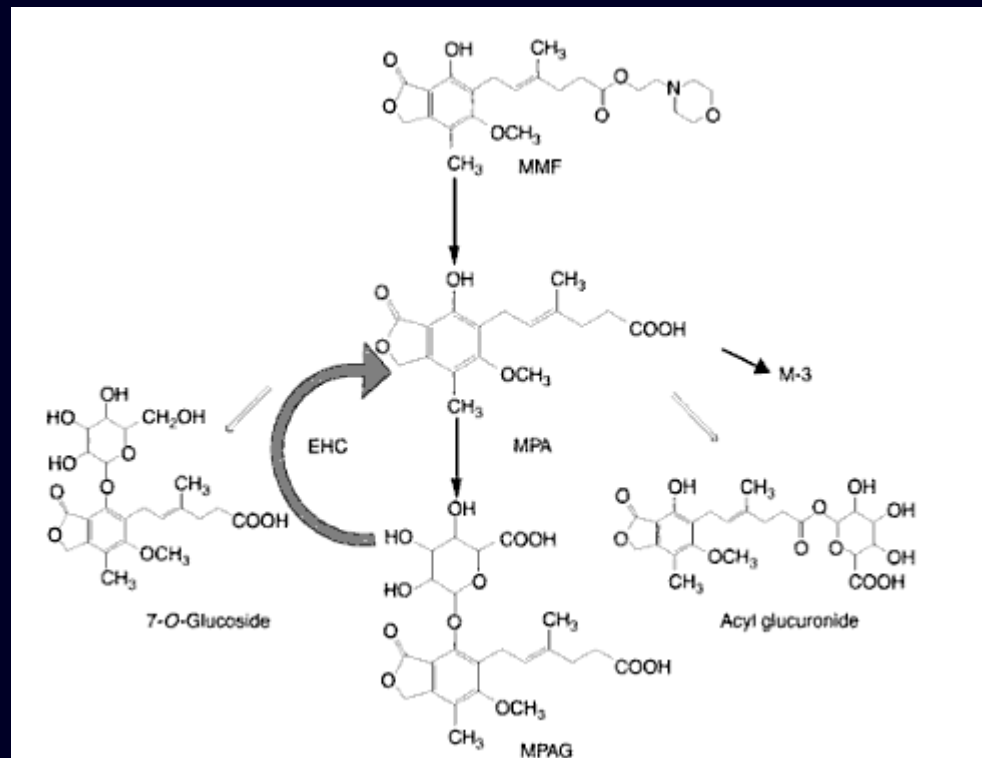
Excreción

- Renal: se elimina mayoritariamente (86%) en forma de glucuronido 7-O-MPAG por vía renal.
- Biliar: El resto de 7-O-MPAG se excreta por vía biliar dando lugar a un ciclo enterohepático que puede producir de nuevo MPA

Vias metabólicas del MMF

■ Metabolitos

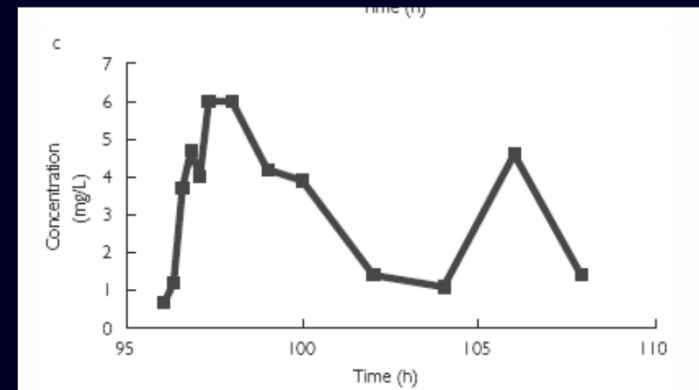
- MPA glucurónico (MPAG): principal inactivo
- M2 → Acil Glucuronido (farmacológicamente activo)
- M-1 → Metabolito glicosidado inactivo
- M3 → O-desmetilMPA



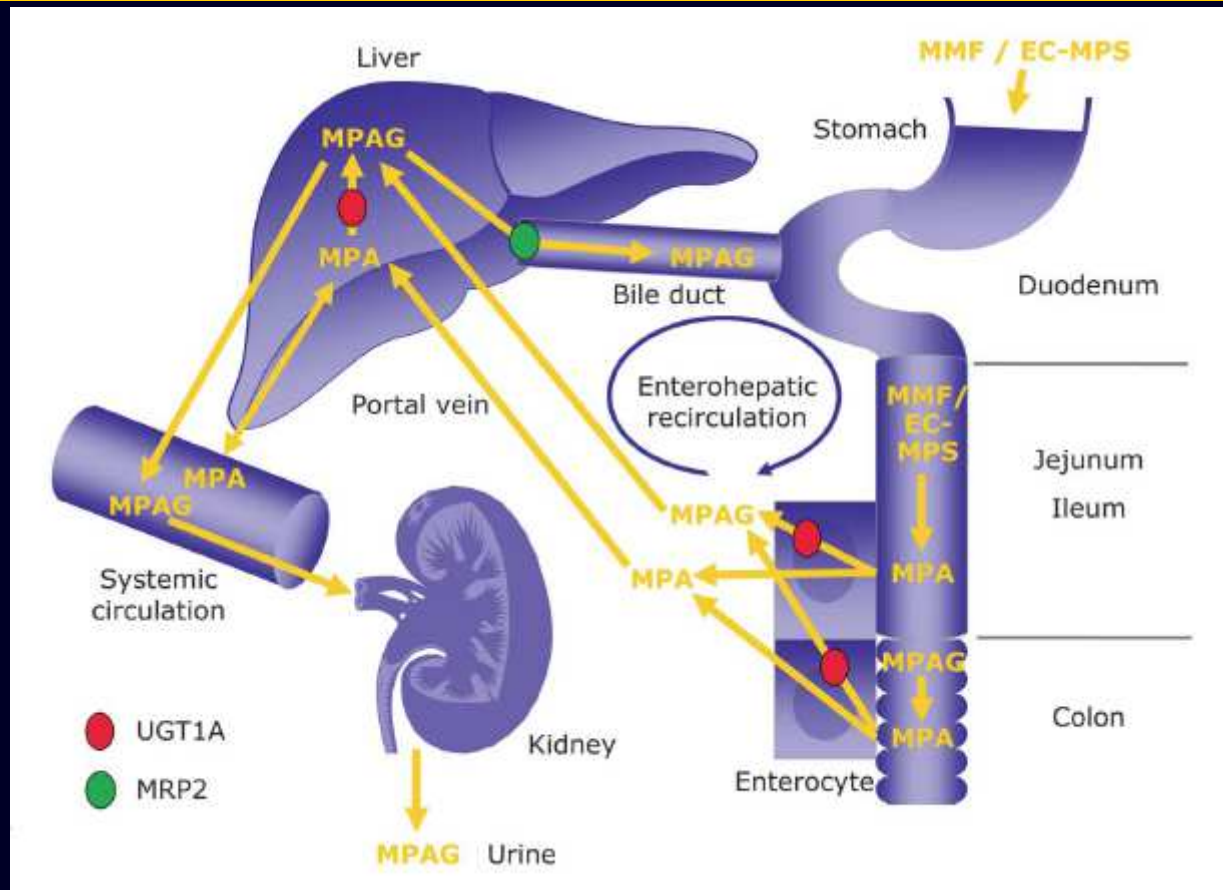
EHC: ciclo enterohepático

C_{máx}

- Media 1-2 horas tras MMF (intervalo 20-12h)
- Altamente variable: CV 30-80%
- Aparece un segundo C_{máx} entre las 6 – 12 horas tras la admon consecuencia de la circulación enterohepática
 - Contribuye al 10-60% del AUC del MPA
 - A veces más altos que los primeros C_{máx}



Destino del MPA



Factores que afectan a la PK

Variabilidad PK interindividual

- Ratio Dosis/AUC varia + de 10 veces entre individuos. Posibles causas:
 - Cambios en la albúmina, bilirrubina y Hb
 - Cambios en la función renal/hepática
 - Co-administración de CsA
 - Comorbilidades: fibrosis quística,
 - Interacciones
 - Tiempo post-trasplante
 - Polimorfismos en los enzimas metabolizadores de MPA

Disminución de la albúmina sérica o hemoglobina

- Aumento en la fracción libre → Aumento del aclaramiento MPA → Disminución de las Cp

Insuficiencias orgánicas

Insuficiencia	Efecto	Comentario
Renal	↓AUC MPA ↑AUC MPAG ↑ Aclaramiento MPA	La uremia y la elevación del MPAG desplaza MPA unido a PP, aumentando la fracción libre y el aclaramiento
Hepática	↓AUC MPA ↑ Aclaramiento MPA	La disminución de la albúmina aumenta la fracción libre y el aclaramiento del MPA o disminuye la recirculación enterohepática

Farmacocinética tiempo dependiente

- Las concentraciones aumentan con el tiempo tras el trasplante
- 1º trimestre postTx: ↓AUC 30-50%
 - Ocurre en todos los tipos de Tx
- Después 1º trimestre: ↑AUC MPA con el tiempo
 - Disminución aclaramiento del MPA
 - Aumento de la albúmina sérica
 - Mejora en la función renal (recuerda que la IR disminuye el AUC del MPA)

Variabilidad intra

- C0 media → CV=36-62%
- AUC → CV=30-47%
- Es un factor que limita el desarrollo de estrategias útiles de monitorización

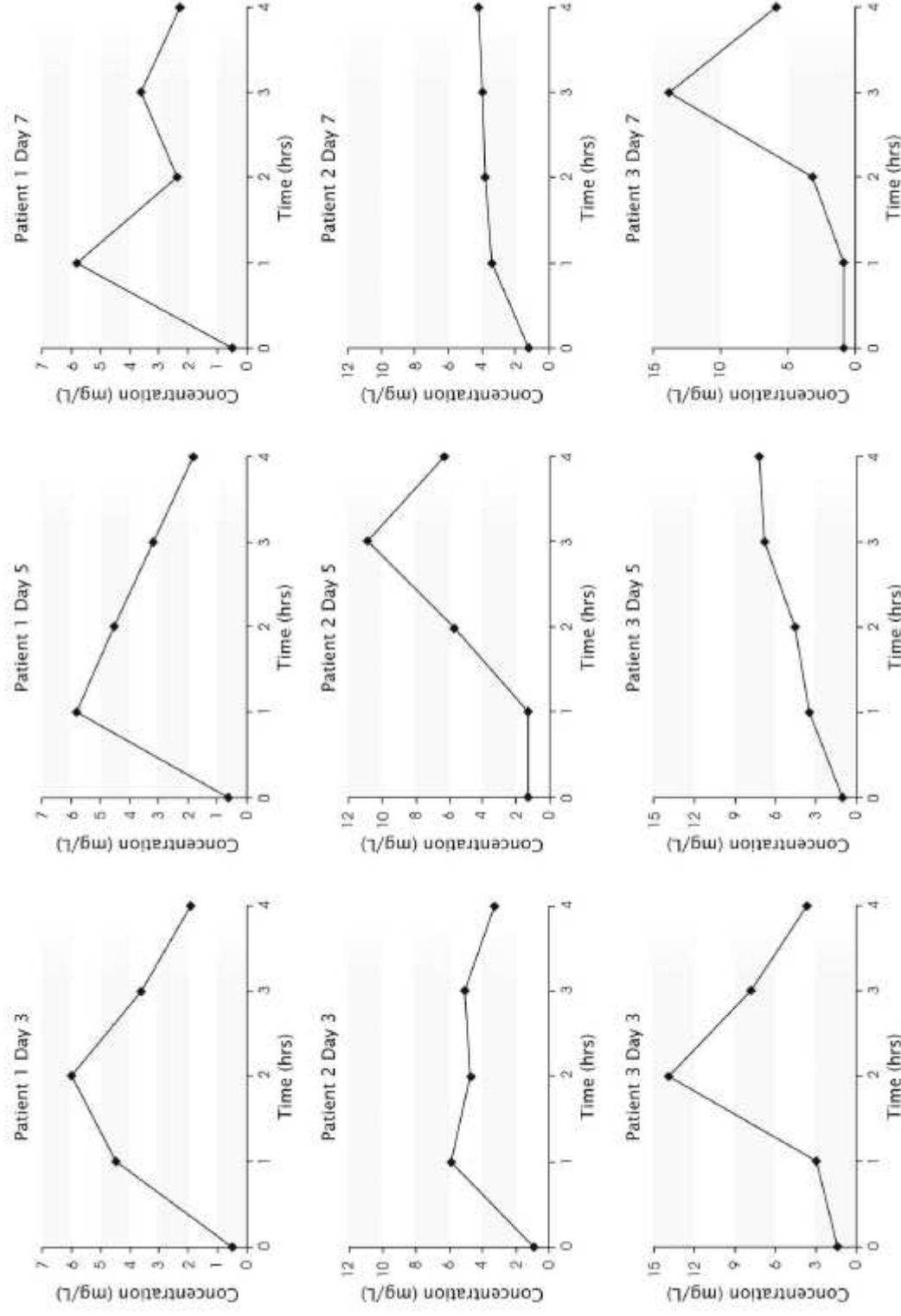


FIGURE 1. Concentration-time profiles of mycophenolic acid in three patients on three separate occasions during the first week after renal transplantation. Reproduced with permission from Springer-Verlag Berlin Heidelberg (36).

Otros factores

- Sexo: Aumento actividad UGT en hombres→Aumento CI MPA
- Tipo de Tx: Menor exposición en Tx hepático e intestinal frente al renal con idéntica dosis
- Edad: Niños más jóvenes requieren más dosis por masa corporal que los niños más mayores y adultos
- Raza: Los asiáticos consiguen mayor exposición al MPA a dosis equivalentes

Indicaciones de la monitorización

- Tratamiento inmunosupresor dual
- Terapia con CNI a dosis reducida (incluyendo la introducción retrasada del CNI)
- Cambio o retirada del CNI
- Receptores con alto riesgo inmunológico
- Retraso función injerto (renal, hepático, intestinal)
- Función gastrointestinal/hepática/renal alterada
- Fibrosis quística
- Interacciones farmacológicas
- Incumplimiento del tratamiento

Punto único predosis C_0

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Concentracion valle (C_0)	Concentracion plasmatica de MPA medida inmediatamente antes de la siguiente dosis	<ul style="list-style-type: none">- Facil de obtener en practica clinica- Requiere una sola muestra	<ul style="list-style-type: none">• Tiempo puede no ser exacto• Horario puede variar del intervalo ideal de 12 horas• No hay una buena correlación con el AUC completo

Punto único post dosis

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Punto único de concentración - tiempo (ej, C_2 o C_4)	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración plasmática de MPA medida a un tiempo concreto tras la dosis • La concentración puede usarse para estimar el AUC completo (ecuación de regresión) 	<ul style="list-style-type: none"> • Relativamente fácil de obtener pero requiere más educación al paciente • Requiere una sola muestra • Por lo general mejor asociación con el AUC completo que la concentración predosis 	<ul style="list-style-type: none"> • El tiempo puede no ser exacto • No hay una fuerte asociación con el AUC completo • Puede utilizarse con exactitud solo en la población en la que se ha calculado la ecuación de regresión

Multipunto (muestreo limitado)

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Multiples puntos concentracion tiempo (algunos tomados a ciertas horas tras la dosis, tambien llamados puntos de muestreo limitados o simplificados)	<ul style="list-style-type: none">• Concentraciones plasmaticas de MPA medidas a tiempos concretos tras la dosis• Las concentraciones resultantes pueden usarse para estimar el AUC completo (ecuación de regresion múltiple)	<ul style="list-style-type: none">• Relativamente fácil de obtener aunque requiere mas recursos• Mejor asociacion con el AUC completo frente al método del punto único	<ul style="list-style-type: none">• Requiere mayor tiempo por tomar multiples muestras• Errores en los tiempos dan lugar a erroress en las estimaciones• Pueden hacerses extrapolaciones con exactitud solo en la población donde se ha calculado la ecuación de regresión

Análisis bayesiano

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Concentraciones únicas o múltiples para el análisis bayesiano	<ul style="list-style-type: none"> • Medición de Cp de MPA a tiempos predefinidos tras la dosis • Las Cp resultantes se ajustan modelo bayesiano que calcula los parámetros farmacocinéticos y los índices de exposición 	<ul style="list-style-type: none"> • Las mismas que los métodos de punto único o multiple • Flexibilidad en relación a los tiempos de muestreo porque puede adaptarse a cualquier tiempo o cualquier desviación de los tiempos recomendados • Mejor estimación del AUC individualizado 	<ul style="list-style-type: none"> • Las mismas que los métodos de punto único o multiple • Matematicamente mas complejo, requiere un modelo farmacocinético poblacional previo y un conocimiento de las covariables • Requiere implemetación en un ordenador y posterior interpretación para consejo posológico

AUC

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
AUC completo (AUC _{0-12 horas} / AUC dosis- intervalo)	<ul style="list-style-type: none">• Medición de Cp de MPA a tiempos predefinidos tras la dosis• Las Cp son matemáticamente modeladas e integradas en el tiempo, o bien se utiliza la regla de los trapezoides para calcular el AUC	<ul style="list-style-type: none">• Las mismas que los métodos multipunto• Mejor correlación con resultados clínicos	<ul style="list-style-type: none">• Las mismas que los métodos multipunto• Requiere disponibilidad del paciente durante el intervalo de dosificación (12 horas)

Matriz biológica

- Plasma.
- Anticoagulante de elección: EDTA.
- Puede utilizarse el mismo tubo obtenido para la determinación de CsA o TRL.
- El plasma se obtendrá por centrifugación de la sangre total, en un plazo dentro de las 2 horas desde su extracción.

Intervalo terapéutico

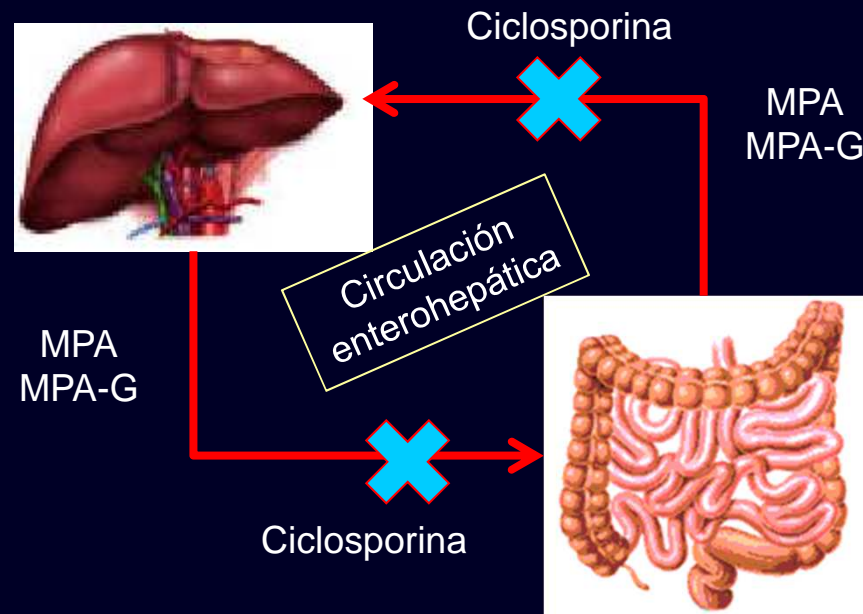
- Para la Cmin del MPA se ha establecido entre 1 y 3,5 $\mu\text{g/mL}$ por método analítico HPLC
- AUC entre 30 y 60 $\mu\text{gxh/mL}$.
- Estos márgenes deberán afinarse en función de tiempo postrasplante y medicación concomitante.

Interacciones del MPA

Interacciones del AMF con otros inmunosupresores

Inmuno-supresor	F.afec tado	Efecto AUC	Mecanismo	Riesgo
Ciclosporina	AMF	↓	Inhibición MRP2	Rechazo organo
Tacrolimus	AMF	↔	-	-
Sirolimus	AMF	↔	-	-
Corticoides	AMF	↓	Inducción UGT	Mínimo

Ciclosporina → Acido micofenólico



La ciclosporina disminuye la concentración de ácido micofenólico en un 50%

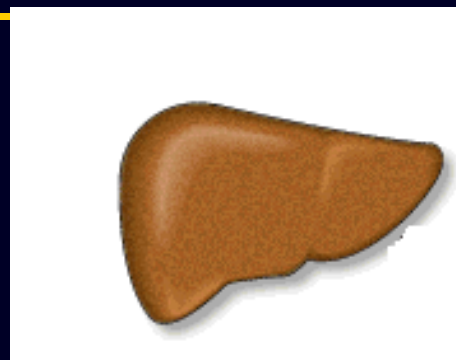
Otras interacciones

TABLE 1. Interactions Between MPA and Other Agents

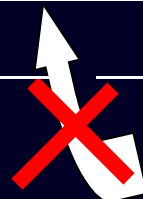
Drug	Effect	Site of Interaction
Antacids	MPA AUC ↓	Absorption ↓
Cholestyramine	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↓	Absorption ↓
Cyclosporine	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↑	Export of MPAG into bile ↓ Enterohepatic cycling ↓
Metronidazole	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↓	Enterohepatic cycling ↓ Anaerobic bacterial glucuronidase ↓
Norfloxacin	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↓	Enterohepatic cycling ↓ Anaerobic bacterial glucuronidase ↓
Steroids	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↑	Induction of UGTs
Rifampin	MPA AUC ↓	Induction of UGTs

Interacción de la colestiramina con el MPA

Disminución [MPA]
en plasma 35%



Ciclo enterohepático



**Sales
biliares**

Resina

MPAG

**Eliminación
en heces**

Reducción de la hidrólisis de MMF por los IBP

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Hidrólisis por esterasas
ph dependiente



INHIBIDORES DE LA
BOMBA DE PROTONES

ACIDO MICOFENOLICO (MPA)

Disminución de la concentración
Plasmática en un 30%